

Valor pronóstico de las apolipoproteínas A y B en la evolución de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada prediálisis

I. Cerezo, N. Fernández, B. Romero, E. Fernández-Carbonero, R. Hernández-Gallego, F. Caravaca

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

Nefrología 2009;29(6):540-547.

RESUMEN

La dislipemia es un reconocido factor de riesgo cardiovascular en la población general, pero no así en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Los objetivos del presente estudio han sido determinar si las alteraciones lipídicas más comunes, así como las concentraciones de apolipoproteína (apo) A y B, son capaces de predecir la mortalidad y el desarrollo de nuevos episodios cardiovasculares (CV) en pacientes con ERC en estadios previos a la diálisis. Se trata de un estudio de observación prospectivo histórico en el que se incluyeron 331 pacientes con ERC en estadios 4-5 prediálisis. Se determinaron los siguientes parámetros lipídicos: colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, apo A-I y apo B. Se analizó la asociación de estas variables con la mortalidad global y con el desarrollo de episodios CV. La mediana de seguimiento fue 985 días, y durante este período hubo 105 fallecimientos y 54 nuevos episodios CV. En un modelo multivariable de Cox ajustado al resto de covariables de reconocida importancia pronóstica, la razón de riesgo (RR) por cada 10 mg/dl de apo A fue de 0,915 (IC 95%: 0,844 a 0,992; $p = 0,031$). Los pacientes con una relación apo A/apo B elevada (tercil superior, $>1,42$) también tuvieron una supervivencia significativamente mejor que la del resto de los pacientes estudiados (RR = 0,592, IC 95%: 0,3680-0,953; $p < 0,05$). No hubo relación significativa entre los parámetros lipídicos y el desarrollo de episodios CV. En conclusión, las concentraciones de apo A y una relación apo A/apo B elevada se asocian con un mejor pronóstico vital en pacientes con ERC prediálisis.

Palabras clave: Apolipoproteínas. Colesterol. Insuficiencia renal crónica. Mortalidad. Riesgo cardiovascular.

Correspondencia: Isis Cerezo Arias
Servicio de Nefrología.
Hospital Infanta Cristina. Badajoz.
isiscerezo@yahoo.es

ABSTRACT

Dyslipidemia is a well-established risk factor for cardiovascular diseases in the general population. However, this association is not observed in chronic kidney disease (CKD) patients. This study examines the association between lipid levels, including apolipoproteins A-I and B concentrations, and all-cause mortality or the development of new cardiovascular events in advanced CKD patients not yet on dialysis. This observational prospective historical study included 331 patients with CKD stage 4 or 5 not yet on dialysis. In addition to conventional clinical and biochemical data, total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, apolipoprotein A-I (apo A) and B (apo B) plasma concentrations were measured. Cox proportional hazard models were adjusted for age, sex, comorbidity index, residual renal function, serum albumin, C-reactive protein levels, and treatment with statins. The median follow-up time was 985 days, and during this period 105 patients died and 54 patients had a new cardiovascular event. In fully-adjusted fixed-covariate Cox models, the hazard ratio for each 10 mg/dl increase of apo A concentration was 0.915 (C.I. 95% 0.844 to 0.992; $p = 0,031$). Patients with an apo A/apo B ratio in the upper tertile (i.e. >1.42) had a better survival than that of the rest of study patients (hazard ratio = 0.592, C.I. 95% 0.368 to 0.953, $p < 0.05$). None of the study lipid parameters was associated with new cardiovascular events in the adjusted models. In conclusion, apo A concentrations and high apo A/apo B ratios added independent predictive information about survival of CKD patients not yet on dialysis.

Key words: Apolipoprotein A. Apolipoprotein B. Chronic kidney disease. Lipids. Mortality.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte e incapacidad en los países desarrollados. La asociación entre

alteraciones lipídicas y aumento de la mortalidad cardiovascular es un hecho bien reconocido en la población general^{1,2}.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares (CV) que la población general³⁻⁵. Sin embargo, en este grupo de pacientes no se observa una relación entre el aumento de la concentración de lípidos y la mortalidad^{6,7}. Por el contrario, se ha demostrado un incremento de la mortalidad asociado con niveles bajos de colesterol total en pacientes con estadios avanzados de ERC⁸. El deterioro del estado de nutrición inducido por la exposición prolongada a la uremia y diálisis, así como el desarrollo del síndrome malnutrición-inflamación-aterosclerosis (MIA), podrían explicar esta peculiaridad epidemiológica contraria a la de la población general^{7,9}.

No obstante, la ERC se asocia con alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas, tanto en sus estadios iniciales como en las fases más evolucionadas, que pueden manifestarse de forma independiente a las concentraciones de los lípidos totales en plasma, y que potencialmente podrían contribuir al desarrollo acelerado de aterosclerosis¹⁰⁻¹².

Las apolipoproteínas A (apo A) y B (apo B) son las proteínas estructurales de las lipoproteínas HDL y LDL, respectivamente. Las concentraciones de apo B reflejan mejor que las LDL el espectro de partículas lipídicas proaterogénicas (VLDL, IDL y LDL)¹³. El papel antiaterogénico de la apo A también parece ser más importante que el de la HDL, estando esta apolipoproteína muy implicada en la maduración de las partículas HDL mediada por la lecitín-colesterol-acil-transferasa¹⁴, así como en varios procesos antioxidantes¹⁵. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado el notable poder de predicción de la relación entre apo A y apo B sobre el desarrollo de cardiopatía isquémica en la población general^{16,17}. El papel de estas apolipoproteínas en la predicción de la evolución de los pacientes con ERC es poco conocido.

Los objetivos del presente estudio han sido determinar si las alteraciones lipídicas más comunes, así como las concentraciones de apo A y apo B, son capaces de predecir la mortalidad y el desarrollo de nuevos episodios CV en pacientes con ERC en estadios previos a la diálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

En este estudio de observación prospectivo histórico se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes remitidos a la consulta prediálisis durante el período comprendido entre junio de 2003 y junio de 2007. El único criterio de inclusión fue presentar una insuficiencia renal crónica en estadios 3, 4 o 5 prediálisis.

El número total de pacientes estudiados fue de 331 (156 mujeres y 175 hombres), con una edad media de 65 ± 15 años. La mediana de seguimiento fue de 985 días. La etiología de la insuficiencia renal fue: no filiada (116 pacientes), glomerulonefritis primaria (58 pacientes), nefropatía diabética (68 pacientes), nefropatía intersticial crónica (42 pacientes), poliquistosis renal (19 pacientes), nefropatía isquémica (24 pacientes), y otras nefropatías (6 pacientes).

El diagnóstico de nefropatía diabética se realizó en la mayoría de los casos según criterios clínicos (diagnóstico de sospecha). En otros 30 pacientes diabéticos se observó que la causa de la insuficiencia renal se debía a etiologías diferentes a la nefropatía diabética, siendo diagnosticados en estos casos por métodos más concluyentes (biopsia renal, diagnóstico por imagen de poliquistosis o nefropatía isquémica, etc.).

La comorbilidad fue muy prevalente en el grupo de estudio. Clasificados los pacientes según el índice de coexistencia de enfermedades asociadas (índice de «comorbilidad») descrito por Davies et al.¹⁵, 134 no presentaban una comorbilidad significativa, 147 tenían una comorbilidad leve-moderada y 50, una comorbilidad grave. La diabetes mellitus fue la comorbilidad más frecuente (98 pacientes), seguida de la enfermedad isquémica del sistema nervioso central o periférico (77 pacientes), de la insuficiencia cardíaca (66 pacientes) y de la cardiopatía isquémica (48 pacientes).

Los fármacos prescritos con más frecuencia en el grupo de estudio fueron antihipertensivos (inhibidores de la enzima de conversión, bloqueadores de los receptores de la angiotensina, etc.), diuréticos, estatinas, antiagregantes y quelantes del fósforo.

Recogida de datos clínicos y análisis de laboratorio

Los datos clínicos y analíticos fueron obtenidos en la primera visita, momento que se tomó como inicio del seguimiento evolutivo. La información sobre los procesos comórbidos asociados se obtuvo de la historia clínica. Se consideró el diagnóstico de cardiopatía isquémica si el paciente presentaba alguna de las siguientes evidencias: infarto de miocardio previo, signos clínicos de cardiopatía isquémica, o estudio angiográfico, prueba de esfuerzo o *scan* isotópico positivo. La enfermedad vascular periférica fue diagnosticada en caso de síntomas o signos clínicos evidentes, o con la demostración de una estenosis significativa (>50%) en el territorio distal aórtico, renal, de miembros inferiores o carotídeo. Los pacientes con aneurisma de aorta también fueron incluidos en este grupo.

Se consideró como nuevo episodio CV el desarrollo de procesos isquémicos agudos graves (infarto de miocardio, angina inestable, accidentes cerebrovasculares transitorios o estables, o isquemia grave de los miembros inferiores). La

muerte súbita de origen incierto no se consideró como un episodio CV.

Tras el ayuno nocturno se extrajo sangre para las siguientes determinaciones analíticas: hemograma, urea, creatinina, calcio, fósforo, albúmina, colesterol total, colesterol-HDL y triglicéridos (Hitachi 917, Roche Diagnostics, Alemania), bicarbonato (IL-1306 gas analyzer, Instrumental Laboratory, Milán, Italia) y proteína C reactiva (nefelometría, N High Sensitivity CRP, Behring, Marburg, Alemania). Los niveles de colesterol-LDL se estimaron mediante la fórmula de Friedwald et al.¹⁸. El filtrado glomerular se estimó mediante la fórmula MDRD-4¹⁹, y la cuantificación de la proteinuria se realizó en muestras de orina de 24 horas mediante ensayo turbidimétrico con cloruro de benzetonio (U/CSF protein, Roche Diagnostics, Alemania).

La medición de las concentraciones plasmáticas de apolipoproteínas A-I y B se realizó mediante inmunonefelometría (Behring Nephelometer BNII, Marburg, Alemania), con coeficientes de variación interensayo del 5% para la apolipoproteína A y del 4% para la apolipoproteína B.

Diseño del estudio y métodos estadísticos

El fallecimiento por cualquier causa y el desarrollo de nuevos episodios CV, mortales o no mortales, fueron los acontecimientos evolutivos analizados.

Los pacientes fueron seguidos tras la evaluación inicial con visitas regulares cada 1-3 meses mientras continuaron en consulta prediálisis, o comunicando cualquier cambio evolutivo después del inicio de diálisis, siendo censurados en caso de muerte por cualquier causa, trasplante renal, pérdida de seguimiento, o finalización del período de estudio (noviembre de 2008).

Para evaluar la capacidad de predicción de la mortalidad o de desarrollo de nuevos episodios CV de las apo A y apo B, se realizaron análisis de discriminación mediante la construcción de curvas ROC (características de operación en recepción), calculándose el área bajo la curva. Según los resultados de estos análisis, se eligió el o los parámetros mejores predictores, y se examinaron las características clínicas y bioquímicas de los pacientes en cada tercil de frecuencias de distribución de dicho parámetro, en busca de factores de confusión. La comparación de variables continuas entre grupos se realizó mediante análisis de la varianza (ANOVA) o test de Kruskal-Wallis, según las características de distribución de las variables. Las comparaciones *post hoc* fueron realizadas mediante el test de Scheffe. Para la comparación de dos variables continuas independientes se utilizó el test de la t de Student para muestras no apareadas, o el test no paramétrico de Mann-Whitney según las características de distribución de las variables. Para la comparación de variables discretas se

utilizó el test de la chi-cuadrado. El grado de relación entre dos parámetros continuos se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Para establecer si existía una asociación independiente entre las variables de estudio (apolipoproteínas) y la mortalidad o el desarrollo de nuevos episodios CV se utilizaron modelos multivariantes de riesgo proporcional de Cox, y se determinaron los riesgos relativos e intervalos de confianza del 95%. Estas variables de estudio fueron analizadas tanto de forma continua como de forma discreta (terciles).

Los modelos fueron ajustados con la introducción de variables o factores de riesgo con influencia potencial sobre los episodios finales de estudio (edad, sexo, índice de comorbilidad, albúmina plasmática, proteína C reactiva, función renal residual, proteinuria, estatinas, etc.). La elección de las variables que mejor ajustaron los modelos se realizó de forma automática mediante el proceso de eliminación progresiva condicional.

Para confirmar la proporcionalidad de riesgo en todos los estudios de supervivencia se examinaron los gráficos resultantes de correlacionar el logaritmo (-logaritmo de la tasa de supervivencia) con el logaritmo del tiempo de supervivencia, así como los gráficos de los residuos parciales de cada covariable frente al tiempo de supervivencia.

Los datos de este estudio se presentan como media y desviación estándar (\pm DE), o como mediana y rangos intercuartiles. Una $p < 0,05$ fue considerada como estadísticamente significativa. El análisis estadístico y los gráficos se realizaron con el programa SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, EE.UU.).

RESULTADOS

Las principales características de los pacientes incluidos en el estudio se exponen en la tabla 1. Destacan las concentraciones medias de colesterol total y lipoproteínas en rangos aceptables, así como de los valores medios de las apolipoproteínas que presentaban los pacientes.

Casi la mitad de los pacientes estaban siendo tratados con diferentes estatinas a dosis muy variables. No hubo diferencias significativas en el colesterol total, HDL, LDL, apo A y apo B entre los pacientes tratados o no tratados con estatinas. Los pacientes que fueron tratados con estatinas presentaban unas concentraciones de triglicéridos y VLDL significativamente más elevadas (165 ± 99 frente a 124 ± 85 mg/dl; $p < 0,0001$; 33 ± 25 frente a 22 ± 16 mg/dl; $p < 0,0001$, respectivamente, test de la t de Student), y unas concentraciones de proteína C reactiva más reducidas que los no tratados, con una diferencia en el límite de la significación estadística ($7,5 \pm 11,9$ frente a $12,1 \pm 21,9$ mg/l; $p = 0,06$; test de Mann-Whitney).

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes incluidos en el estudio

Edad (años)	65 ± 15
Sexo (hombre/mujer)	175/156
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,8 ± 5,8
Índice de comorbilidad de Davies	
ausente/leve-moderado/grave	134/147/50
Diabéticos	98 (30%)
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	14,7 ± 4,7
Estadios ERC (3/4/5)	6/130/195
Hemoglobina (g/dl)	11,9 ± 6,8
Albumina plasmática (g/dl)	3,78 ± 0,52
Bicarbonato sérico (mmol/l)	21,4 ± 3,8
Proteinuria (g/24 h)	1,18 (0,43-2,94) ^a
Calcio sérico total (mg/dl)	9,27 ± 0,89
Fósforo sérico (mg/dl)	4,74 ± 1,02
PTH (pg/ml)	195 (100-325) ^a
Proteína C reactiva (mg/l)	3,59 (1,31-10,20) ^a
Colesterol total (mg/dl)	193 ± 52
Triglicéridos (mg/dl)	143 ± 94
HDL (mg/dl)	57 ± 19
LDL (mg/dl)	112 ± 37
Apolipoproteína A (mg/dl)	121 ± 19
Apolipoproteína B (mg/dl)	99 ± 31
En tratamiento con estatinas	155 (47%)

^a Mediana y rangos intercuartiles.

Asociaciones entre las concentraciones de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas con la mortalidad y nuevos episodios cardiovasculares

Durante el período de estudio (mediana de seguimiento: 985 días), hubo 105 fallecimientos, 54 nuevos episodios CV, 15 pérdidas de seguimiento, 185 inicios de diálisis, y 37 trasplantes renales en otros tantos pacientes. La mediana de seguimiento hasta el inicio de diálisis (período prediálisis) fue de 549 días.

En el análisis de las curvas ROC no se observaron asociaciones significativas entre los niveles de colesterol total, triglicéridos o LDL con la mortalidad. Las concentraciones de HDL se asociaron negativamente con la mortalidad (área bajo la curva 0,416, $p = 0,014$). Las concentraciones de apo A también se asociaron negativamente con la mortalidad, pero con un mayor grado de significación (área bajo la curva 0,372; $p < 0,0001$).

Las concentraciones de apo B no se relacionaron con la mortalidad, aunque el cociente apo A/apo B sí lo hizo, pero de manera más débil que las concentraciones de apo A (área bajo la curva 0,403; $p = 0,005$).

El único parámetro que se asoció significativamente con el desarrollo de nuevos episodios CV fue la concentración de apo A (área bajo la curva 0,410; $p = 0,035$).

En la tabla 2 se exponen las características de los pacientes agrupados según los terciles de apo A. Se observaron diferencias significativas en el sexo, índice de comorbilidad y niveles de proteína C reactiva entre los tres grupos. El sexo femenino predominaba (78%) entre los pacientes agrupados en el tercil superior de apo A, así como una menor incidencia de enfermedades asociadas, sobre todo de diabetes mellitus (el 19 frente al 40% en los agrupados en el tercil inferior de apo A). Los pacientes agrupados en el tercil inferior presentaban unos niveles significativamente más elevados de proteína C reactiva que los del resto de los subgrupos. Los pacientes con concentraciones más elevadas de apo A también tuvieron concentraciones más elevadas de colesterol total, HDL y LDL. No se observaron diferencias en la proporción de pacientes tratados con estatinas entre los tres subgrupos.

Se observó una correlación lineal inversa entre las concentraciones de apo A y la proteína C reactiva (trasformada en logaritmo) ($r = -0,30$; $p < 0,0001$) (figura 1), pero no con la albumina plasmática ($r = -0,021$; NS).

Concentraciones de apolipoproteína A, cociente apo A/apo B y supervivencia o desarrollo de nuevos episodios cardiovasculares

Mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier sin ajuste a otros factores potencialmente influyentes en la mortali-

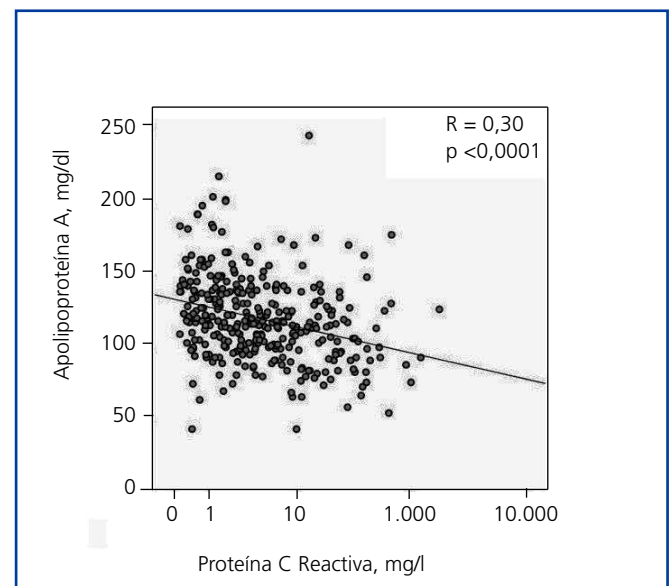


Figura 1. Regresión lineal entre los niveles de apolipoproteína A y los de proteína C reactiva (en escala logarítmica).

Tabla 2. Características de los pacientes agrupados según terciles de la frecuencia de distribución de las concentraciones de apolipoproteína A

	Tercil inferior N = 112	Tercil medio N = 110	Tercil superior N = 109
Edad (años)	67 ± 14	65 ± 16	63 ± 14
Sexo (H/M)	78/34 ^a	60/50 ^a	37/72 ^a
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29,3 ± 5,6	29,1 ± 5,6	28,0 ± 6,1
Índice de comorbilidad de Davies (ausente/leve-moderado/grave)	32/50/30 ^a	45/54/11 ^a	57/43/9 ^a
Diabéticos	45 (40%) ^a	32 (29%) ^a	21 (19%) ^a
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	14,7 ± 4,9	14,1 ± 4,0	15,3 ± 5,3
Hemoglobina (g/dl)	11,3 ± 1,8	11,5 ± 1,7	11,8 ± 2,0
Albúmina plasma (g/dl)	3,73 ± 0,45	3,83 ± 0,45	3,78 ± 0,64
Bicarbonato sérico (mmol/l)	21,2 ± 4,0	21,6 ± 3,7	21,4 ± 3,8
Proteinuria (g/24 h)	1,84 ± 2,41	2,13 ± 2,46	2,33 ± 2,66
Calcio sérico total (mg/dl)	9,19 ± 0,60	9,25 ± 0,99	9,37 ± 1,03
Fósforo sérico (mg/dl)	4,63 ± 1,13	4,90 ± 1,00	4,68 ± 0,90
PTH (pg/ml)	206 ± 158	250 ± 199	255 ± 202
Proteína C reactiva (mg/l)	15,0 ± 21,0 ^b	8,6 ± 19,1	6,0 ± 11,6
Colesterol total (mg/dl)	175 ± 45	190 ± 45	216 ± 58 ^c
Triglicéridos (mg/dl)	155 ± 117	144 ± 93	130 ± 63
HDL (mg/dl)	43 ± 10 ^d	54 ± 9 ^d	74 ± 19 ^d
LDL (mg/dl)	106 ± 36	111 ± 32	119 ± 41 ^e
En tratamiento con estatinas	50 (45%)	56 (51%)	49 (45%)

^ap <0,0001, test de la chi-cuadrado; ^bp <0,0001, tercil inferior frente a tercil medio o superior; ^cp <0,0001, tercil superior frente a tercil medio o inferior; ^dp <0,0001, tercil superior frente a tercil medio o inferior y tercil medio frente a tercil inferior; ^ep = 0,03 tercil superior frente a tercil inferior.

dad, se observaron diferencias significativas entre los pacientes agrupados según los terciles de apo A (log-rank = 17,05; p <0,0001) (figura 2). También se observaron diferencias en el límite de la significación estadística en la supervivencia sin nuevos episodios CV, siendo ésta más favorable en aquellos pacientes agrupados en el tercil superior de apo A (log-rank = 5,76; p = 0,056).

En un modelo multivariable de Cox ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, índice de comorbilidad, albúmina sérica, proteína C reactiva, tratamiento con estatinas y función renal residual, la razón de riesgo (RR) por cada 10 mg/dl de apo A fue de 0,915, con intervalos de confianza (IC) del 95% de 0,844 y 0,992 (p = 0,031) (tabla 3).

Cuando la variable apo A se introdujo en el modelo multivariable en forma de terciles de la frecuencia de distribución, no alcanzó significación estadística (RR = 0,784; IC 95%: 0,610-1,009; p = 0,059).

La sustitución de la variable apo A por las concentraciones de HDL no mejoró el ajuste del modelo multivariable (tabla 3). La sustitución de la apo A por el cociente apo A/apo B en el modelo multivariable no resultó ser significativa (tabla 3). En cambio, sí se observó significación estadística como predic-

tor de supervivencia cuando la variable se introdujo en forma de terciles del cociente apo A/apo B o unos niveles elevados

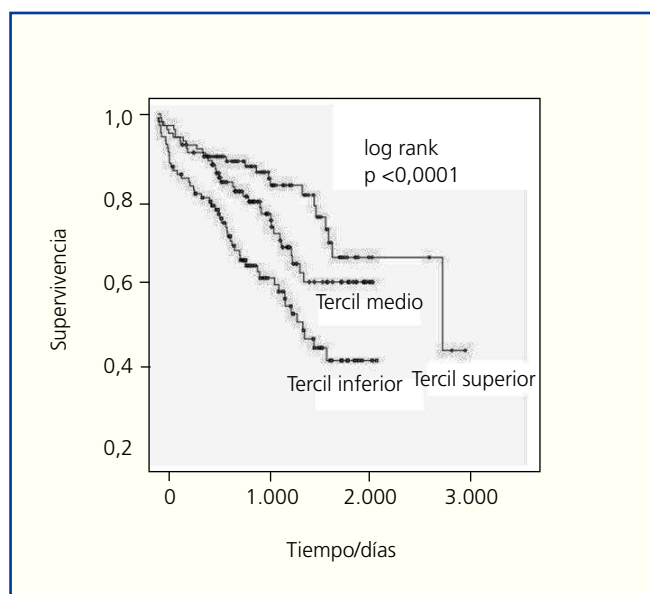


Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier en el que se exponen las curvas de supervivencia no ajustadas de los pacientes agrupados según terciles de la frecuencia de distribución de las concentraciones de apolipoproteína A.

Tabla 3. Valor pronóstico sobre la mortalidad de los distintos parámetros de estudio, en modelos de regresión de Cox con o sin ajuste a otras covariables

	Razón de riesgo (IC 95%)	Razón de riesgo (IC 95%)
	No ajustado	Ajustado*
Apolipoproteína A, por cada 10 mg/dl	0,857 (0,793-0,926) ^a	0,915 (0,844-0,992) ^c
Terciles de apolipoproteína A (0,1,2)	0,605 (0,473-0,775) ^a	0,784 (0,610-1,009)
HDL, por cada mg/dl	0,985 (0,973-0,997) ^c	0,992 (0,980-1,005)
Cociente Apo A/Apo B	0,581 (0,372-0,907) ^c	0,752 (0,482-1,172)
Terciles cociente Apo A/Apo B (0, 1, 2)	0,674 (0,528-0,861) ^b	0,767 (0,600-0,981) ^c
Apo A/Apo B >1,42 frente a <1,42 (0,1)	0,505 (0,316-0,809) ^b	0,592 (0,368-0,953) ^c

*Modelo ajustado a edad, sexo, índice de masa corporal, índice de comorbilidad de Davies, niveles séricos de albúmina y proteína C reactiva, tratamiento con estatinas y función renal residual.

^ap <0,0001; ^bp <0,01; ^cp <0,05.

(tercil superior, i.e. apo A/apo B >1,42) (tabla 3 y figura 3).

Los principales determinantes del desarrollo de nuevos episodios CV en el modelo multivariable fueron la edad (RR por cada 10 años: 1,39; IC 95%: 1,06-1,72), y el índice de comorbilidad (RR = 4,340; IC 95%: 2,819-6,682). Ninguno de los parámetros lipídicos o tratamiento con estatinas analizados en este estudio se correlacionó de forma significativa con el desarrollo de nuevos episodios CV en los modelos ajustados.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos no se asocian con la mortalidad de pacientes con ERC aún no sometidos a diálisis. Las concentraciones de colesterol-LDL o de la, en teoría, mejor representante de las partículas lipídicas aterogénicas, la apolipoproteína B (apo B)¹³, tampoco se asociaron con una peor supervivencia. En cambio, los parámetros lipídicos que mejor se asociaron con la supervivencia fueron las concentraciones de apolipoproteína A (apo A) y la relación apo A/apo B. La asociación de este último parámetro con la supervivencia no fue lineal, observándose sólo una supervivencia más favorable en aquellos pacientes con los niveles más elevados (tercil superior). Ninguno de los parámetros lipídicos estudiados se relacionó con el desarrollo de nuevos episodios CV durante el período de seguimiento en análisis ajustados a otros factores de riesgo.

Los resultados de los estudios que han analizado la relación entre alteraciones lipídicas y mortalidad en pacientes con ERC en diálisis concluyen en la inexistencia de asociación o incluso una relación paradójica o contraria a la que se observa en la población general, esto es, una peor supervivencia en aquellos casos con cifras más reducidas de colesterol total

o colesterol-LDL^{6,9}. Excepciones a estas observaciones podrían ser los pacientes con ERC de raza negra, en quienes la hipercolesterolemia sí podría influir negativamente en su supervivencia, incluso en aquellos sometidos a diálisis²⁰.

El impacto negativo sobre el estado de nutrición que puede provocar la exposición prolongada a la uremia terminal, los procedimientos de diálisis y el desarrollo de inflamación han sido citados como posible explicación de la relación inversa entre las alteraciones lipídicas y la mortalidad^{7,9}. En el presente estudio sólo se incluyeron pacientes con ERC avanza-

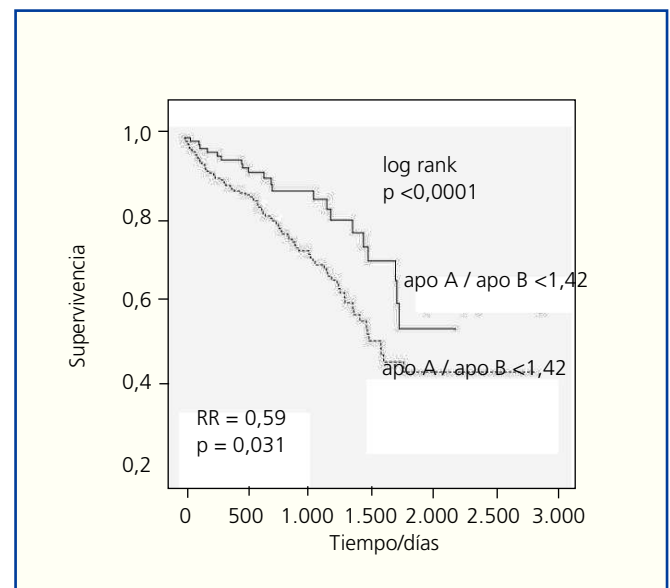


Figura 3. Estimación de supervivencia en pacientes con una relación apo A/apo B superior (línea continua) o inferior (línea discontinua) a 1,42 (tercil superior), ajustada por edad, sexo, índice de masa corporal, índice de comorbilidad de Davies, niveles séricos de albúmina y proteína C reactiva, tratamiento con estatinas y función renal residual.

da que no habían comenzado aún la diálisis, intentando reducir de este modo algunos factores de confusión. Pero incluso en estadios prediálisis no se observó relación entre las concentraciones de colesterol, LDL, apo B o triglicéridos con la mortalidad o el desarrollo de nuevos episodios CV. A diferencia de otro estudio en pacientes con ERC prediálisis⁹, en el presente estudio no se observó una relación negativa entre las concentraciones totales de colesterol o LDL con la mortalidad. Es probable que el estado de nutrición conservado que presentaba la mayoría de nuestros pacientes pudiera explicar las diferencias de hallazgos de este estudio con respecto a otras publicaciones.

La concentración media de apo A-I disminuye de forma proporcional a la reducción del filtrado glomerular en la ERC²¹, y esta alteración metabólica es considerada como un factor de riesgo CV, aunque no hay estudios que hayan demostrado una relación entre los niveles de esta proteína con la mortalidad en la ERC. Los resultados del presente estudio demuestran que las concentraciones elevadas de apo A-I se asociaron con una mejor supervivencia.

Algunas características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes agrupados por terciles de la frecuencia de distribución de las concentraciones de apo A difirieron de forma significativa. Los pacientes con concentraciones más elevadas de apo A eran más jóvenes, con predominio del sexo femenino, menor número de diabéticos y comorbilidad global, así como una significativa menor concentración media de proteína C reactiva. Más aun, se observó una correlación significativa entre las concentraciones de apo A y proteína C reactiva. Esta asociación entre los niveles de apo A y marcadores de inflamación ya ha sido descrita^{22,23}, y puede considerarse a esta apolipoproteína como un reactante negativo de fase aguda. De este modo, es difícil discriminar si el efecto positivo de unas concentraciones elevadas de apo A sobre la supervivencia de los pacientes con ERC se debe al mecanismo antiaterogénico, o simplemente se trata de un marcador indirecto de inflamación, o ambos a la vez. No obstante, es de destacar que los niveles de apo A añadieron información pronóstica sobre la supervivencia de estos pacientes cuando fueron introducidos en los modelos multivariantes en los que, además de la edad y el índice de comorbilidad, también fueron incluidas como covariables las concentraciones de albúmina y de proteína C reactiva.

Aunque existió una buena correlación entre los valores de apo A y HDL, es reseñable que el poder de predicción sobre la mortalidad por cualquier causa fue mejor con la apo A que con la HDL. Este episodio final de estudio se asoció de forma estadísticamente significativa con las concentraciones de apo A, pero no con las de HDL.

El cociente apo A/apo B se asoció con la supervivencia, pero no de una forma monotonía. Sólo aquellos pacientes con un cociente alto tenían una mejor supervivencia. Es probable que

los niveles elevados de apo A/apo B seleccionen a pacientes con un mejor pronóstico vital, agrupando características como la ausencia de procesos inflamatorios-desnutrición, junto con concentraciones de apo B controladas (farmacológicamente o no), más parecidas a las que aportan contrastados beneficios de supervivencia en la población general.

Este estudio tiene limitaciones. Las covariables de estudio fueron fijas, y no se tuvieron en cuenta variables modificadas en el tiempo (incrementos o descensos de los valores lipídicos en un determinado período de seguimiento). Una alta proporción de pacientes estaba en tratamiento con estatinas, y aunque esta covariable fue tenida en cuenta en todos los análisis de supervivencia, no se puede descartar cierto grado de influencia sobre los resultados por la heterogeneidad de los medicamentos y las dosis, así como el mantenimiento de la prescripción en el tiempo.

Además de las apolipoproteínas A-I y B, también hay otras (apo A-IV, apoE, apo[a], etc.) que pueden influir potencialmente en la evolución de estos pacientes y que no fueron analizadas en este estudio.

En conclusión, las concentraciones séricas de lípidos totales y lipoproteínas en pacientes con ERC avanzada prediálisis no influyen en la supervivencia o en el desarrollo de nuevos episodios CV. En cambio, las concentraciones de apo A y una relación apo A/apo B elevada sí se asocian con un mejor pronóstico vital en este grupo de pacientes.

Antes de poder recomendar la medición de estas apolipoproteínas como marcadores pronósticos en la ERC son necesarios más estudios en los que se determine su relación con la arteriosclerosis subclínica, así como el efecto que potencialmente podrían tener en la supervivencia de estos pacientes las modificaciones farmacológicas de las concentraciones plasmáticas de estas proteínas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979;90:85-91.
2. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700-7.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(Supl 12):S16-23-
4. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:353-62.
5. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of

- cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
6. Degoulet P, Legrain M, Reach I, Aime F, Devries C, Rojas P, et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 1982;31:103-10.
 7. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple J. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:793-808.
 8. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1887-93.
 9. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:304-11.
 10. Attman P-O, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia-relation to renal function and dialysis. *Nephron* 1991;57:401-10.
 11. Quaschnig T, Krane V, Metzger T, Wanner C. Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Supl 1):S14-9.
 12. Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1246-61.
 13. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med* 2004;255:188-205.
 14. Fielding CJ, Shore VG, Fielding PE. Lecithin-cholesterol acyltransferase: effects of substrate composition upon enzyme activity. *Biochim Biophys Acta* 1972;270:513-8.
 15. Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM, Hassan K, Hough GP, Watson AD, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res* 2000;41:1495-508.
 16. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-33.
 17. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
 18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
 19. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
 20. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, Derose SF, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:293-303.
 21. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;140:9-17.
 22. Pruzanski W, Stefanski E, De Beer FC, De Beer MC, Ravandi A, Kuksis A. Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoproteins. *J Lipid Res* 2000;41:1035-47.
 23. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005;46:389-403.